



TITLE:

ショウジョウバエの胚の体節形成
シミュレーション(第2&3回複雑系
札幌シンポジウム講究録,研究会報
告)

AUTHOR(S):

有田, 正規; 白取, 知樹; 萩谷, 昌己

CITATION:

有田, 正規 ...[et al]. ショウジョウバエの胚の体節形成シミュレーション
(第2&3回複雑系札幌シンポジウム講究録,研究会報告). 物性研究 1996,
66(4): 737-739

ISSUE DATE:

1996-07-20

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/95865>

RIGHT:

シ ョ ウ ジ ョ ウ バ エ の 胚 の 体 節 形 成 シ ミ ュ レ ー シ ョ ン

有田 正規、白取 知樹、萩谷 昌己

東京大学理学部情報科学科萩谷研究室

{arita, blacky, hagiya}.is.s.u-tokyo.ac.jp

1 関連分野とその歴史

生物の形態形成のシミュレーションには、チューリングのモルフォゲン、リンデンマイヤーのLシステム、ノイマンのセルラーオートマトンにはじまり、最近のニューロ、カオスを含んだ複雑なものまで、さまざまある。これらのモデルは、数学的なモデルで生体の働きにあうものを発見するという性格が強いが、ここでは分子生物学の知識を考慮した離散モデルを紹介する。

我々が行なったのはモデルの対象に選んだのはシ ョ ウ ジ ョ ウ バ エ の 体 節 形成である。シ ョ ウ ジ ョ ウ バ エ の 体 節 は 胚 の 時 期 に 段 階 的 に 発 現 す る タ ン パ ク 質 群 によって指定される。その発現機構はタンパク質どうしの発現促進、抑制によるというのが生物学者の意見であるが、その正確な制御関係、機構はわかっていない。このタンパク質どうしの制御機構を見つけ出すのがSIMFLYと名付けたシミュレーターである。

2 シミュレーション

まず実際の体節形成を説明しよう。体節は四種類のタンパク質グループによって指定される。一番はじめに胚の中に発現しているグループは、卵の段階ですでにRNAができている「母性タンパク質」グループである。このタンパク質は胚の中で前後軸方向に勾配をなしており、この勾配情報を読んで次の「ギャップタンパク質グループ」が発現する。ギャップタンパク質によって前後軸はいくつかのセクションに分けられる。このセクションをもとにして「パルルタンパク質」グループが7本のストライプをなして発現する。この7本のストライプによって胚は14のセクションに分けられ、成虫における14の体節の細胞が指定されるのである。

SIMFLYがシミュレートするのはギャップタンパク質の部分である。この形成にはすでにマインハルトの微分方程式モデルが存在する。マインハルト

はタンパク質どうしの発現促進、抑制という二種類の制御を仮定し、体節指定タンパク質の位置特異的な発現を微分方程式で記述してみせた。このモデルは連続的、また生体の構造を無視している点が我々のものと大きく異なる。タンパク質の発現を微分方程式で記述してよいのかどうかは示されていない。

我々のモデルは、一言でいうと、離散的である。タンパク質どうしの関係は、しきい値を用いてあらわせると仮定している。この根拠は遺伝子スイッチという DNA とタンパク質の相互作用にある。たとえば、「DNA からの転写速度はタンパク質の量に比例する。」といった正確な制御は実際には起こっていないと考えられる。むしろ、「タンパク質の量がかなり多いと DNA から転写が始まる。」という程度のおおざっぱな制御が発現を支配しているはずだ。このような関係は複雑かつ正確な数学関数ではなく、大雑把なしきい値を用いてもあらわすことができるであろう。

実際の生体内にある DNA バインディングタンパク質と呼ばれるタンパク質は、特異的な DNA サイトにくっつくことによって、その下流域の転写を促進、抑制させることができる。多くのタンパク質はなんらかのフィードバック機構を備えており、ある一定量（しきい値）の転写促進タンパクがあると急速に生成量が増える現象をしめす。この機構はあたかも二値のスイッチのように働くため、遺伝子スイッチと呼ばれる。実際のタンパク質はこの他にもいろいろな制御を受けている。DNA から転写された RNA は複雑なプロセッシングを経てタンパク質に翻訳されるし、RNA もタンパク質もそれぞれ固有の分解速度をもつ。しかしすべての働きをシミュレートするわけにはいかないのでタンパク質のモデリングを以下のようにする。

Protein hb

Life: 5 Production Amount: 1 Diffuse Rate: 0.25 Diffuse Count: 5

Repressed by nos with the threshold 0

Promoted by bic with the threshold 4

体節形成が遺伝子スイッチによって支配されていると仮定するならば、体節指定タンパクのしきい値(タイプライター文字の部分)を適切に設定することによってその働きがシミュレートできるはずである。SIMFLYではタンパク質の寿命は5、1単位時間に発現するタンパク質量は1となっているので、タンパク質の最大量は5である。今回は三種類のタンパク質の関係を固定し、それらのしきい値8個について1,3,5の三通りの探索を行なってみた。しかし本当はしきい値の他に関連するタンパク質や、促進抑制の関係も探索することが望ましい。結論から先に述べると以下のようになる。

- 促進というタンパク質の作用がなくてもギャップタンパク質グループの発現はシミュレートできる。しきい値の探索空間の中では、正しい発現

パターンは1%程度確認できた。

- パラメーターの設定によっては、タンパク質の発現が周期的に入れ替わるといった、複雑な動きもみせる。

生物学者は全てのタンパクには促進タンパクが存在すると考えられるので、ギャップタンパク質の発現は促進によるものと制御によるものと二重のコントロールを受けていることになる。よって一つめの結論は生体系がかなり頑丈にできていることが示唆される。体節形成タンパク質の一部を阻害しても胚の全体に影響が及ばず、部分的に変異を起こしたミュータントができるという事実はこれを支持するであろう。二つ目の結論はまだ具体的には見えていない。ただ、ショウジョウバエとは違ったバッタなどの類でのタンパク質発現に関連している可能性はある。バッタではタンパク質のストライプがショウジョウバエのように胚全体で一斉には出ず、端から順にストライプが形成されてゆくことがわかっている。このような発現がタンパク質の周期的発現から導かれるだろうか。

3 さいごに

当初の目標はベアルールタンパク質のシミュレートであった。しかし、ほとんどのタンパク質において、抑制の関係がわかっているにもかかわらず関係がわかっていない。これはタンパク質群の発現時間を左右するので大きな障害となる。かといって未知の部分を都合のよいように捏造することはあまり奨められない。また、周期的なタンパク質の発現を利用してより複雑なタンパク質発現を達成するのも今後の課題である。こちらは人工生命に偏った立場になるが、タンパク質の相互関係が既知のものであるなら現実の系に当てはまる可能性もゼロではないだろう。

今回、われわれは意図的に複雑なタンパク質の関係を定性的に扱い、シミュレーションを試みてみた。ただし実際の系はこれよりはるかに複雑で入り組んでいることは明らである。しかし、これをニューラルネットのような複雑なモデルでシミュレートしてしまえば、実際にどのような仕組みで相互作用が起こり、どのように定式化されているかが不明確になってしまうのではないだろうか。たとえ正確にシミュレートできたとしても、現実の系に戻して考えられないものは意味がないであろう。シミュレーションの結果からは、現実の生体系に対する新しい解釈の可能性が示唆されることが望ましい。定性的なモデリングをするのであれば、複雑な系を単純な系に直した後で、単純な系からシミュレーションで導かれたことを元の複雑な系に戻して考えることが重要なのである。